



동맥경화 분자영상

Molecular Imaging of Atherosclerosis

김 동 역 · 정 상 욱 | 동국대 신경과 | Dong - Eog Kim, MD · Sang - Wuk Jeong, MD

Department of Neurology, Dongguk University College of Medicine

E-mail : kdongeog@duih.org · totopia@duih.org

J Korean Med Assoc 2009; 52(2): 143 - 150

Abstract

Atherosclerosis is characterized by progressive accumulation of lipids and inflammatory cells within the artery wall. It is a diffuse systemic disease; however, some atherosclerotic plaques are more prone to rupture causing sudden thromboembolic vascular occlusions, while others are clinically silent. Therefore, to prevent such devastating vascular events as stroke or myocardial infarction, clinicians need to have smart tools to localize high-risk vulnerable plaques, which have been a huge challenge to date. Molecular imaging, which visualizes biologic processes at the cellular and molecular level, has a potential to assess plaque vulnerability and consequently identify high-risk patients prior to the development of the clinical events. In this review, we summarize important updates on the molecular imaging of atherosclerosis in the field of optical imaging, magnetic resonance imaging, positron emission tomography, and computerized tomography imaging.

Keywords: Molecular imaging; Atherosclerosis; Optical imaging; Magnetic resonance imaging; Positron emission tomography

핵심단어: 분자영상; 동맥경화; 광학영상; 자기공명영상; 양전자방출단층촬영

* 본 논문은 보건복지가족부 보건의료기술진흥사업(뇌졸중 중개연구센터)의 지원에 의하여 이루어진 것임(A080201).

This study was supported by a grant (A08020; to Dr. Dong-Eog Kim) of the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea.

서론

미국의 통계에 의하면 3명 중 1명은 심뇌혈관 질환으로 사망한다(1). 뇌졸중과 심근경색이 대표적인 심뇌혈관 질환이며, 이것의 가장 중요한 원인은 동맥경화이다. 우리나라에서도 고령인구의 증가와 서구식 식습관의 영향 등으로 동맥경화 환자가 빠른 속도로 증가하고 있다.

동맥경화는 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 흡연 등 심뇌혈관 위

험인자로 인해 혈관 내피세포가 손상을 입고 지방이 침착되어 동맥내벽이 비후되면서 죽상판(atheromatous plaque)이 형성되어가는 과정을 칭한다. 국소성(focal)으로 일어나기 보다는 미만성(diffuse systemic)으로 일어나며, 단순한 지방 축적(lipid accumulation)에 그치지 않고 염증세포의 침윤과 죽상판 기질의 와해(matrix disorganization) 및 세포의 고사/괴사(apopto-necrosis)가 동반된다(2~5). 특히, 지질을 탐식한 대식거품세포(macrophage foam cell)의

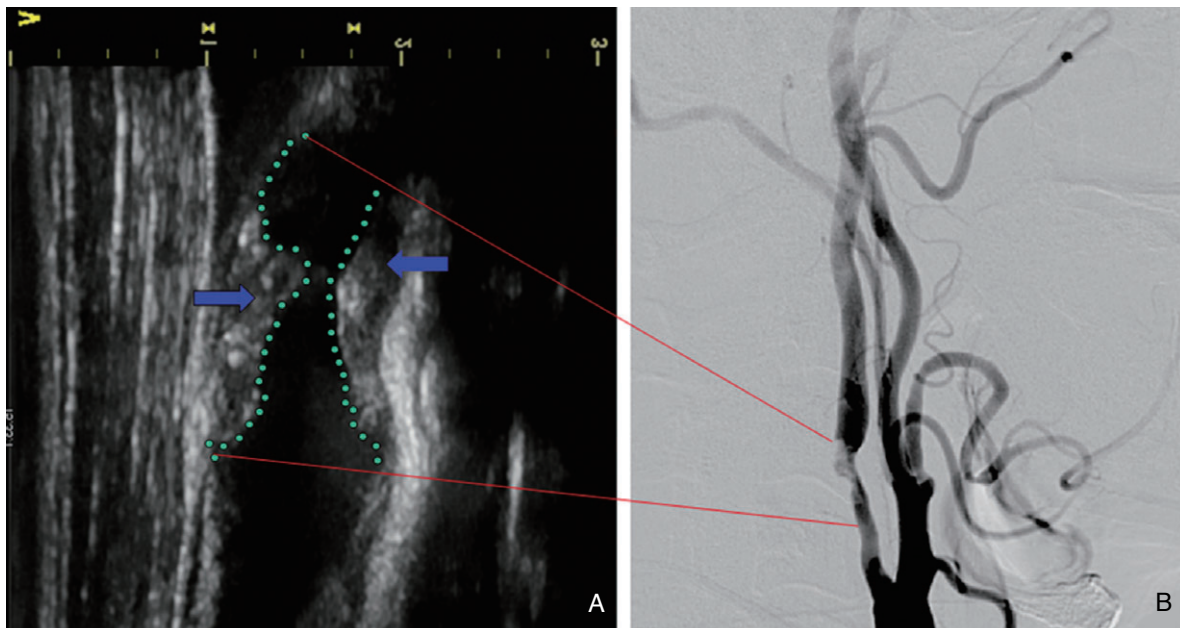


Figure 1. Duplex ultrasonography (A) and angiography (B) imaging to provide structural information about carotid atherosclerosis. (A) On the carotid sonography, the atherosclerotic plaque is shown to have heterogeneous echodensity (blue arrows). (B) The angiography shows significant atherosclerotic narrowing of the internal carotid artery. Current atherosclerosis practice heavily relies on these anatomy-based structural imaging modalities.

괴사로 형성된 지방핵(necrotic lipid core)을 덮고 있는 얇은 섬유성 모자(fibrous cap)가 파열되면 그 부위에 혈전증(thrombosis)이 발생한다(2, 5). 혈전증 자체가 혈관을 막을 수도 있고(in situ thrombosis), 혈전이 혈류에 의해 끌려가서 원위부 혈관을 막을 수도 있다(embolism; 색전증). 혈전증/색전증에 의해 막힌 혈관이 어디에 위치하느냐에 따라 뇌경색, 심근경색, 말초혈관폐색이 발생한다.

현재 임상에서 사용되고 있는 해부학적 영상기술을 이용할 경우 동맥경화가 어느 정도 진행된 이후에야 진단이 가능한 경우가 많다. 혈관 내피세포의 손상이나 혈관세포 부착분자(vascular cell adhesion molecule, VCAM)의 발현 그리고 염증세포의 이주 등 분자 수준의 변화는 해부학적인 변화가 나타나기 전에 시작되기 때문이다(2, 5). 이 단계로부터 조금 더 진행되어 죽상판이 형성되기 시작하면서 혈관 벽이 두꺼워져도 리모델링을 통해 혈관내강은 유지되기 때문에 혈관조영술에서는 협착이 관찰되지 않는 경우도 많다(2, 5). 이런 경우에도 목동맥 초음파를 이용하면 죽상판 자

체를 관찰할 수는 있다(Figure 1). 특히, 초음파 음영(echo-density)이 균일하지 않거나 괴사지방핵(necrotic lipid core) 또는 출혈을 시사하는 저음영이 관찰되는 경우에는 뇌경색 유발 가능성이 상대적으로 높은 불안정 죽상판으로 간주되기도 한다(6~9). 그러나 죽상판에 흔히 동반되는 석회 침착이 초음파 영상의 해석을 어렵게 할 수 있고, 검사자에 따라 초음파 음영에 대한 평가가 다를 수 있다. 무엇보다도 초음파 검사를 포함한 해부학적 영상기술은 불안정 죽상판의 ‘원인’에 해당하는 분자생물학적 정보(=molecular alteration)를 제공한다기보다 그 ‘원인’에 의한 ‘결과’ 즉 구조적 변형(=structural change)을 보여주는 도구라는 점에서 동맥경화 조기 진단과 죽상판 불안정성 평가 능력에 있어서 어느 정도 한계가 있을 수 밖에 없다(10~13).

혈전증/색전증을 일으킬 가능성이 높은 죽상판을 선택적으로 탐지해내는 영상기술을 개발하고자 하는 연구가 전 세계적으로 활발히 진행되고 있다. 이러한 연구의 중요성을 이해하기 위한 한 가지 예를 들어보자. 뇌졸중 진료지침

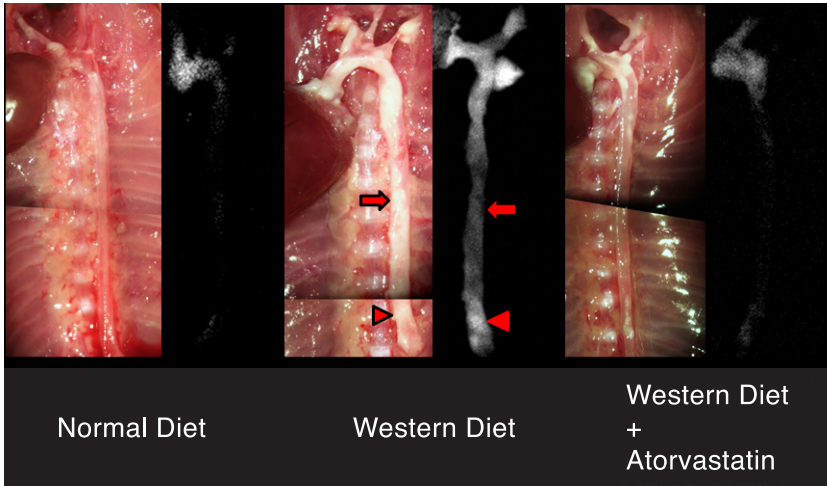


Figure 2. Cathepsin-B molecular optical imaging to reflect pro-atherosclerotic and anti-atherosclerotic effects by high cholesterol diet and atorvastatin treatment, respectively. Eight-week-old ApoE knock-out mice were on a normal chow diet, western diet, or western diet with atorvastatin for 14 weeks. The Cathepsin-B images of the representative animals' aortas show that Cathepsin-B activity signal is stronger in the mouse on a high cholesterol diet than in the mouse on a normal diet. In the animal on a western diet + atorvastatin, the Cathepsin-B activity signal is as low as in the animal on a normal diet. Please note that similarly-looking plaques on the color photograph (of the animal on a western diet) have different signal intensities on the CatB image (arrows and arrow heads). Adapted from Kim et al (24) with permission from the Korean Neurological Association.

(14~16)에 의하면 60% 이상 협착의 무증상 목동맥 죽상경화환을 가진 환자에 대해 동맥내막절제(endarterectomy) 수술을 시행하는 것이 추천된다(17, 18). 그런데 2년 기준으로 1건의 목동맥 기원(origin) 뇌경색을 예방하기 위해서는 111건이나 되는 수술을 해야 한다(19). 따라서 수술이 꼭 필요한 불안정 죽상관과 약물 치료만으로 충분한 죽상관을 쉽게 감별해 내는 영상기술이 개발된다면, 3~5%에 이르는 합병증(뇌경색 및 사망)을 감수하면서라도 수술(또는 혈관중재시술) 치료를 선택하는 게 분명히 득이 되는 환자를 선별하는 데 큰 도움이 될 것이다. 그러나 현재의 해부학적 영상 기술로는 아직 한계가 있기 때문에 새로운 패러다임의 영상 기술이 필요하다는 점에 많은 전문가들이 동의하고 있다(10~12, 20).

분자영상(molecular imaging)은 유전자 활동, 단백질 활성도 및 상호작용 그리고 특정 세포나 수용체의 분포와 같이 과거에는 시험관 수준이나 병리 조직학적으로만 관찰이 가능했던 분자-세포 수준의 현상을 생체상에서 영상화하는

새로운 기술로 정의할 수 있다(13). 분자영상은 분자생물학과 나노과학 및 첨단 영상기술이 융합되고, 의학, 유전학, 분자생물학, 화학, 물리학, 영상의학 및 핵의학 등이 접목되면서 빠르게 발전하고 있는 새로운 기술이다. 이러한 분자영상기술이 임상에 적용되면 기존의 해부학적 영상진단기법의 한계를 보완함으로써 동맥경화증을 조기에 진단하고 합병증을 일으키기 쉬운 불안정 죽상관의 진단율을 크게 높일 수 있을 것으로 기대된다(10~12, 20). 본 특집에서는 광학영상(optical imaging), 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI), 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)

및 컴퓨터단층촬영(computerized tomography, CT)을 중심으로 동맥경화 분자영상에 대해 기술하고자 한다.

단백분해효소 광학영상 (Optical Imaging of Protease Activity)

세포외기질(extracellular matrix)의 주요 성분으로서 조직을 지탱하는 역할을 수행하는 교원질(collagen)이나 탄력섬유(elastin) 등이 죽상관 내의 염증세포 특히 대식세포에 의해 분비되는 cathepsin이나 matrix metalloproteinase 같은 단백분해효소에 의해 분해되면 죽상관의 구조가 불안정해진다. 이런 불안정 죽상관은 파열되기 쉬우며, 파열 부위에 응집되어 생기는 혈전이나 원위부로 흘러간 색전이 혈관을 막으면 뇌경색 또는 심근경색이 발생한다(4, 5, 21). 따라서 단백분해효소의 활성도를 영상화할 수 있으면 파열되기 쉬운 죽상관을 탐지해 낼 수 있을 것이다. 광학 분자영상 분야에서는 영상화를 목표로 하는 단백분해효

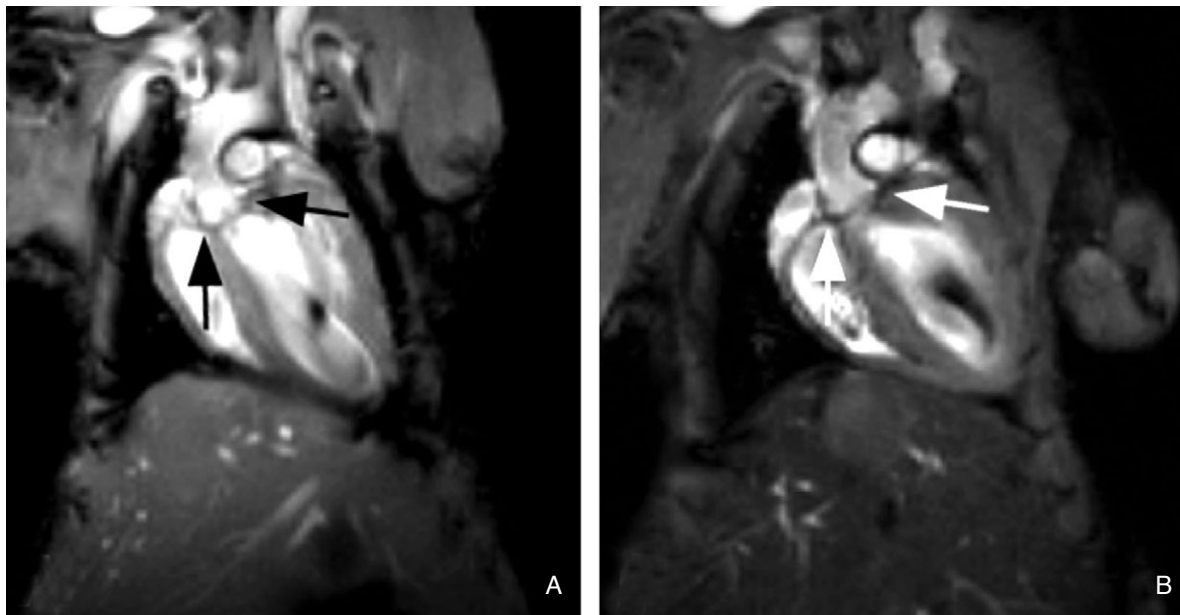


Figure 3. MR Images before (A) and after (B) the intravenous injection of CLIO (cross-linked iron oxide) nanoparticles into the 9-month-old ApoE k/o mouse with atherosclerotic aorta. Compared with the baseline image (A), post-contrast image (B) reveals dark signal from macrophages that phagocitized the nanoparticles and migrated to the root of the atherosclerotic aorta. (Figure courtesy of Dr. Matthias Nahrendorf, Harvard Medical School).

소가 영상 보고자(imaging probe)의 특정 펩타이드 서열을 인지하고 그 부위를 잘라 주어야(proteolysis)만 형광붕입(quenching)이 풀리면서 활성화되어 형광 신호를 방출하는 활성화 근적외선 형광 보고자(activatable near-infrared fluorescent probe)가 개발되고 있다(20, 22, 23). 이 분자영상 보고자를 이용하면 고위험 불안정성 죽상판(high risk unstable atherosclerotic plaque)을 조기에 진단할 수 있을 것으로 기대된다.

Apolipoprotein-E knock-out (ApoE k/o) 생쥐에게 고지방식을 먹이면 대동맥 및 분지 혈관에서 동맥경화가 관찰된다. 필자들은 12주간 고지방식을 먹인 ApoE k/o 생쥐를 대상으로 Cathepsin-B 근적외선 형광 보고자를 정맥 주사한 후 24시간째 동물을 희생시켜 얻은 대동맥조직에서 근적외선 형광영상을 얻었다(24). 조직 절편에 대해 면역조직화학염색 검사를 한 결과 대식세포 및 Cathepsin-B 단백질 분해효소의 분포와 근적외선 형광영상 신호의 위치가 일치됨을 확인하였다(24). 또한, 고지혈증 치료제인 atorvastatin에 의한 동맥경화 억제 효과(Figure 2)를 정량적으로

관찰할 수 있었다(24). 이 분자영상 기법을 환자의 목동맥 죽상판에 적용시켰을 때도 생쥐에서와 같은 결과를 얻었다. 최근 근적외선 형광 신호를 탐지할 수 있는 내시경이 개발되었고, 하버드의대 분자영상 연구소 소장인 Dr. Weissleder에 의하면 Cathepsin-B 단백질분해효소 분자영상 보고자에 대한 임상시험도 준비되고 있는 것으로 알려져 있어 광학 분자영상 기술의 임상진입 전망을 밝게 하고 있다. 분자영상 보고자를 환자에게 주사한 후 목동맥 경화반의 단백질 분해효소 활성도는 형광단층촬영기(fluorescence molecular tomography)로 탐지하고, 관상동맥이나 대뇌동맥 죽상판에 대해서는 형광탐지 혈관 catheter를 이용할 수 있는 날이 올 것으로 기대한다(11).

MRI 동맥경화 분자영상(Molecular MR Imaging of Atherosclerosis)

분자영상 MR 조영제는 T1-증강(positive) 효과를 가지는 상자성체(paramagnetic) 조영제와 T2-감소(negative)

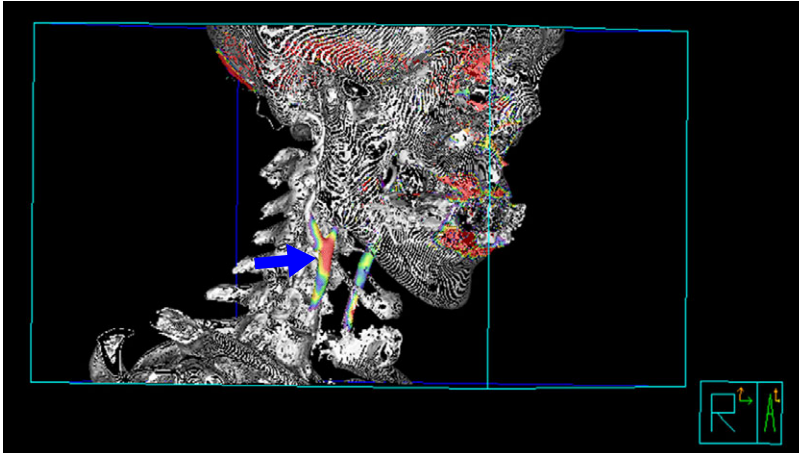


Figure 4. Carotid ^{18}F -FDG-PET/CT fusion three-dimensional imaging. ^{18}F -FDG uptake is elevated in the right carotid artery, suggesting strong inflammation in the atherosclerotic plaque (blue arrow).

효과를 가지는 초상자성체(superparamagnetic) 조영제로 나눌 수 있다. 전자는 가돌리늄(gadolinium) 킬레이트(chelate)기반의 조영제들이고, 후자로는 산화철 나노입자(iron oxide nanoparticle)로서 MION (monocrystalline iron oxide nanoparticle), SPIO (superparamagnetic iron oxide), USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxide), CLIO (cross-linked iron oxide) 등을 들 수 있다 (25, 26).

Kooi 등은 USPIO를 환자에게 정맥 주사하고 MR 영상을 얻었을 때 죽상판에서 조영증강을 관찰할 수 있었다(27). 그리고 목동맥 내막절제술을 통해 얻어진 죽상판 조직에서 대식세포가 탐식한 USPIO의 존재를 확인하였다. 이 연구는 MR 나노입자를 이용한 동맥경화 분자영상(Figure 3)이 환자에게도 적용될 수 있음을 보여주는 것이다. 또한 동맥경화증이 병태생리학적으로 대식세포의 이주가 개입되는 염증성 질환임을 보여주는 예이기도 하다. 향후, 정맥 주사한 산화철 나노입자에 의한 MR 분자영상 신호의 변화가 더 큰 죽상판이 상대적으로 염증이 더 심하고 파열에 취약하며, 뇌경색/심근경색을 더 잘 일으키는지를 검증하기 위한 환자 대상 임상연구가 필요하다. 산화철 나노입자를 이용한 동맥경화 분자영상은 동맥경화의 진단/치료를 위해 사용될 수도 있지만, 치료 효과의 모니터링을 위해 사용될 수도 있다. 실

제로 산화철 나노입자를 이용한 MRI 동맥경화 분자영상이 statin 제제의 임상시험에 도입되기 시작됐다(28).

불안정 죽상판에서 발현되는 분자 표지자(molecular marker)를 인지하는 표적화(targeted) 산화철 나노입자의 개발도 활발히 진행되고 있다. 죽상판 내부에 생성되는 신생혈관은 출혈을 일으킴으로써 죽상판 파열의 위험성을 증가시킬 수 있다. 신생혈관 생성의 중요한 표지자로 integrin $\alpha_v\beta_3$ 를 들 수 있다 (29). $\alpha_v\beta_3$ 표적 초상자성체 나노입

자를 이용하여 $\alpha_v\beta_3$ 를 영상화한 실험연구가 발표되었다 (30). 연구자들은 콜레스테롤을 장기간 섭취시킨 토끼의 정맥에 이 초상자성체 나노입자를 주입한 후 복부 대동맥 죽상판의 신생혈관 생성부위에서 조영증가를 확인할 수 있었다. 최근에는 전술한 광학 분자영상에서처럼 MR 분자영상에서도 특정 효소에 의해 활성화 되어야 분자영상 신호가 커지는 기술이 개발되어 동맥경화 영상분야에도 응용되기 시작했다. 죽상판 대식세포에 의해 분비되는 myeloperoxidase 효소 활성도 감지 MR 분자영상(31)이 그 예이다. 동맥경화 조기진단을 위한 표적화 산화철 나노입자의 개발 연구도 활발하다. Nahrendorf 등(32)은 동맥경화 초기단계부터 혈관내피세포에 발현되기 시작하는 VCAM-1에 대한 항체가 부착된 CLIO를 이용하여 ApoE k/o 생쥐에서 VCAM-1 영상을 얻을 수 있었다. 특히, 이 조영제는 Cy5.5 형광 표지가 되어있어서 조직절편을 형광현미경 하에서 관찰하고 더불어서 VCAM-1 면역조직화학(immunohistochemistry) 검사 결과와도 비교 분석함으로써 MRI에서 관찰된 영상 신호는 연구자가 주입한 조영제에 의한 것임을 검증할 수 있었다.

T1 조영제를 이용한 분자영상도 연구가 활발하다. 고해상도 MRI나 혈관영상에 최적화된 MRI 프로토콜을 채용한 영상기법을 기반으로, 가돌리늄-DTPA 주사 전과 후에 얻

어진 목동맥 영상을 죽상판의 조직학적 소견과 비교 분석하는 연구가 대규모로 진행되고 있다(33, 34). MRI는 광학적/핵의학적 분자영상 기법에 비해 해상력이 높고 심층부까지 영상화가 가능한 장점이 있다. 그러나 상대적으로 예민도가 낮고 움직임에 취약해서 관상동맥 등을 영상화하기 어려운 현실적인 문제가 있다. 이러한 단점을 해결하기 위해서 혈관내 MRI 감지코일을 이용한 연구 결과도 보고되고 있다(35, 36).

PET/CT 동맥경화 분자영상 (PET/CT Molecular Imaging of Atherosclerosis)

염증이 심한 곳에서는 당 대사가 향진된다. 따라서 ^{18}F FDG-PET을 이용하면 염증세포가 많은 불안정 죽상판에서 고신호 강도가 관찰될 수 있다(37, 38). 실제로 목동맥 내막절제술을 시행받은 환자의 죽상판을 조직학적으로 분석한 결과 ^{18}F FDG-PET에서 관찰되는 고신호 강도가 염증반응 강도 및 대식세포 밀도와 비례한 반면 죽상판의 면적 및 두께와는 연관성을 보이지 않았다(39). 목동맥 영상과 달리 관상동맥 동맥경화 영상을 얻을 때는 주변의 심장 근육에서 방출되는 ^{18}F FDG 신호와의 구분이 어려울 수 있다. PET-CT의 개발 및 보급으로 ^{18}F FDG 신호의 해부학적 위치를 결정하는데 겪는 어려움이 크게 감소하였으나, 환자가 방사선에 더 많이 노출된다는 단점이 있다. 필자들이 PET-CT를 이용해 목동맥 협착환자의 동맥경화 영상을 얻고 분석해온 경험에 의하면, 급성 뇌경색을 유발한 목동맥에서 ^{18}F FDG 신호 강도가 일관되게 높지는 않았다(미발표 자료). 따라서 아직은 PET-CT 동맥경화 분자영상의 임상적 유용성을 검증하기 위한 후속 연구가 더 필요한 단계라고 판단하고 있다. 특히, 당대사는 모든 종류의 세포에서 다 일어나는 것이기 때문에 염증세포를 포함한(MRI 파트에서 전술한) 각종 동맥경화 표적분자에 특이적인 핵의학 영상보고자의 개발과 임상 연구가 필요하다. Kircher 등(40)은 monocyte를 분리해 ^{111}In indium oxine으로 표지한 후 ApoE k/o 생쥐에 정맥 주입하고 SPECT (single photon emission computerized

tomography)-CT 영상을 얻었다. 대동맥 죽상판에서 뚜렷한 고신호 강도를 확인할 수 있었는데, 주목할 점은 단기간의 statin 치료를 하였음에도 불구하고 죽상판에서 관찰되는 대식세포 신호 강도가 대조군에 비해 유의하게 낮았다는 것이다. 표적화된 영상보고자를 쓰면 핵의학 분자영상의 진단 예민도가 높아질 수 있음을 보여주는 예로 생각할 수 있다.

CT 영상 분야에서도 요오드 또는 골드 나노입자(iodinated nanoparticles or gold nanoparticles) 조영제를 이용해 죽상판 대식세포를 영상화하는 연구가 진행되고 있다(41). 관상동맥질환에 대한 CT 혈관조영술이 임상에서 널리 사용되고 있는 점을 고려하면 CT 분자영상 조영제가 개발되어 임상진입에 성공할 경우, 그 유용성이 상당히 높을 것으로 생각된다. 또한 PET을 이용한 동맥경화 분자영상과 결합되었을 때 얻어지는 상승 작용도 기대해 볼 수 있겠다.

결 론

동맥경화 병태생리에 대한 분자생물학적 기전이 속속 규명되면서, 이와 발맞추어 동맥경화 분자영상도 빠르게 발전하고 있다. 다양한 종류의 동맥경화 분자영상이 임상에도 입되어 심뇌혈관 질환의 진단과 치료에 큰 도움이 되는 날이 빨리 오기를 기원한다.

참고문헌

1. Kung H. Deaths: Final Data for 2005. National Vital Statistics Reports; 56.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420: 868-874.
3. Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. Nature 2008; 451: 904-913.
4. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.
5. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature 2000; 407: 233-241.
6. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaides A, James K, Labropoulos N, Belcaro G, Holloway M. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. Br J Surg 1993; 80: 1274-1277.

7. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis-Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003; 229: 340-6.
8. Gronholdt ML. Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid-rich, rupture-prone plaques in the carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2-13.
9. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, Wilhjelm JE, Sillelsen H. Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation* 1998; 97: 34-40.
10. Jaffer FA, Libby P, Weissleder R. Molecular and cellular imaging of atherosclerosis: emerging applications. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1328-1338.
11. Jaffer FA, Libby P, Weissleder R. Molecular imaging of cardiovascular disease. *Circulation* 2007; 116: 1052-1061.
12. Jaffer FA, Weissleder R. Molecular imaging in the clinical arena. *Jama* 2005; 293: 855-862.
13. Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging. *Radiology* 2001; 219: 316-333.
14. Mayo SW, Eldrup-Jorgensen J, Lucas FL, Wennberg DE, Bredenberg CE. Carotid endarterectomy after NASCET and ACAS: a statewide study. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Asymptomatic Carotid Artery Stenosis Study. *J Vasc Surg* 1998; 27: 1017-22; discussion 22-23.
15. Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, Bernstein EF, Brenner BJ, Brott T, Caplan LR, Day A, Goldstone J, Hobson RW 2nd, et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Circulation* 1995; 91: 566-579.
16. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: 156-175.
17. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415-1425.
18. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole JF, Easton JD, Adams HP Jr, Brass LM, Hobson RW 2nd, Brott TG, Sternau L. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1998; 97: 501-509.
19. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, Barnett HJ. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1693-1700.
20. Jaffer FA, Kim DE, Quinti L, Tung CH, Aikawa E, Pande AN, Kohler RH, Shi GP, Libby P, Weissleder R. Optical visualization of cathepsin K activity in atherosclerosis with a novel, protease-activatable fluorescence sensor. *Circulation* 2007; 115: 2292-2298.
21. Aikawa M, Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque: pathogenesis and therapeutic approach. *Cardiovasc Pathol* 2004; 13: 125-138.
22. Chen J, Tung CH, Mahmood U, Ntziachristos V, Gyrko R, Fishman MC, Huang PL, Weissleder R. In vivo imaging of proteolytic activity in atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2766-2771.
23. Deguchi JO, Aikawa M, Tung CH, Aikawa E, Kim DE, Ntziachristos V, Weissleder R, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: visualizing matrix metalloproteinase action in macrophages in vivo. *Circulation* 2006; 114: 55-62.
24. Kim DE, Kim JY, Kim EJ, Jeong SW. Molecular Optical Imaging of Cathepsin-B Proteolytic Enzyme Activity to Reflect Atherosclerosis Pathophysiology and Anti-Atherosclerotic Therapeutic Effect. *J Korean Neurol Assoc* 2009; in press.
25. Moon WK, Moon WK. Molecular MR Imaging. *J Korean Med Assoc* 2004; 47: 133-138.
26. Sosnovik DE, Nahrendorf M, Weissleder R. Molecular magnetic resonance imaging in cardiovascular medicine. *Circulation* 2007; 115: 2076-2086.
27. Kooi ME, Cappendijk VC, Cleutjens KB, Kessels AG, Kitslaar PJ, Borgers M, Frederik PM, Daemen MJ, van Engelshoven JM. Accumulation of ultrasmall super-paramagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 107: 2453-2458.
28. Müller K, Skepper JN, Tang TY, Graves MJ, Patterson AJ, Corot C, Lancelot E, Thompson PW, Brown AP, Gillard JH. Atorvastatin and uptake of ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles (Ferumoxtran-10) in human monocyte-macrophages: implications for magnetic resonance imaging. *Biomaterials* 2008; 29: 2656-2662.
29. Brooks PC, Clark RA, Cheres DA. Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. *Science* 1994; 264: 569-571.

30. Winter PM, Morawski AM, Caruthers SD, Fuhrhop RW, Zhang H, Williams TA, Allen JS, Lacy EK, Robertson JD, Lanza GM, Wickline SA. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with alpha (v) beta3-integrin-targeted nanoparticles. *Circulation* 2003; 108: 2270-2274.
31. Chen JW, Pham W, Weissleder R, Bogdanov A Jr. Human myeloperoxidase: a potential target for molecular MR imaging in atherosclerosis. *Magn Reson Med* 2004; 52: 1021-1028.
32. Nahrendorf M, Jaffer FA, Kelly KA, Sosnovik DE, Aikawa E, Libby P, Weissleder R. Noninvasive vascular cell adhesion molecule-1 imaging identifies inflammatory activation of cells in atherosclerosis. *Circulation* 2006; 114: 1504-1511.
33. Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, Kerwin WS, Yarnykh VL, O'Brien KD, Polissar NL, Hatsukami TS, Yuan C. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study. *Stroke* 2004; 35: 1079-1084.
34. Saam T, Ferguson MS, Yarnykh VL, Takaya N, Xu D, Polissar NL, Hatsukami TS, Yuan C. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 234-239.
35. Larose E, Kinlay S, Selwyn AP, Yeghiazarians Y, Yucel EK, Kacher DF, Libby P, Ganz P. Improved characterization of atherosclerotic plaques by gadolinium contrast during intravascular magnetic resonance imaging of human arteries. *Atherosclerosis* 2008; 196: 919-925.
36. Larose E, Yeghiazarians Y, Libby P, Yucel EK, Aikawa M, Kacher DF, Aikawa E, Kinlay S, Schoen FJ, Selwyn AP, Ganz P. Characterization of human atherosclerotic plaques by intravascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005; 112: 2324-2331.
37. Davies JR, Rudd JH, Fryer TD, Graves MJ, Clark JC, Kirkpatrick PJ, Kooi ME, Cappendijk VC, Cleutjens KB, Kessels AG, Kitslaar PJ, Borgers M, Frederik PM, Daemen MJ, van Engelsehoven JM. Identification of culprit lesions after transient ischemic attack by combined [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and high-resolution magnetic resonance imaging. *Stroke* 2005; 36: 2642-2647.
38. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, Johnström P, Davenport AP, Kirkpatrick PJ, Arch BN, Pickard JD, Weissberg PL. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105: 2708-2711.
39. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermynen D, Cury RC, Yates D, LaMuraglia GM, Furie K, Houser S, Gewirtz H, Muller JE, Brady TJ, Fischman AJ. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1818-1824.
40. Kircher MF, Grimm J, Swirski FK, Libby P, Gerszten RE, Allport JR, Weissleder R. Noninvasive in vivo imaging of monocyte trafficking to atherosclerotic lesions. *Circulation* 2008; 117: 388-395.
41. Hyafil F, Cornily JC, Feig JE, Gordon R, Vucic E, Amirbekian V, Fisher EA, Fuster V, Feldman LJ, Fayad ZA. Noninvasive detection of macrophages using a nanoparticulate contrast agent for computed tomography. *Nat Med* 2007; 13: 636-641.



Peer Reviewers' Commentary

논문은 심뇌혈관 질환의 가장 중요한 원인인 동맥경화의 영상진단, 특히 분자영상 기술을 이용한 생물학적 표적 진단의 최신 연구 경향에 관해 기술하고 있다. 혈전증이나 색전증을 일으킬 가능성이 높은 죽상판을 선택적으로 탐지해 내는 영상기술을 개발하고자 하는 연구가 전 세계적으로 활발히 진행되고 있다. 이는 필자들이 지적했듯이 수술이 꼭 필요한 불안정 죽상판과 약물치료 또는 추적검사만으로 충분한 죽상판을 비침습적으로 감별해야 할 필요성 때문이다. 현재 임상에서 사용하고 있는 해부학 영상기술, 즉 경동맥초음파나 저선량 CT 만으로는 이러한 죽상판 구별이 힘들기 때문이다. 향후 이 분야의 이형성 연구들은 광학영상, MRI, PET/CT 등 해부학적 정보와 분자생물학적 정보를 동시에 제공할 수 있는 복합영상법의 개발 중심으로 발전할 전망이다.

[정리: 편집위원회]